

Alloglaucotoxigenin, Strukturbestimmung

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

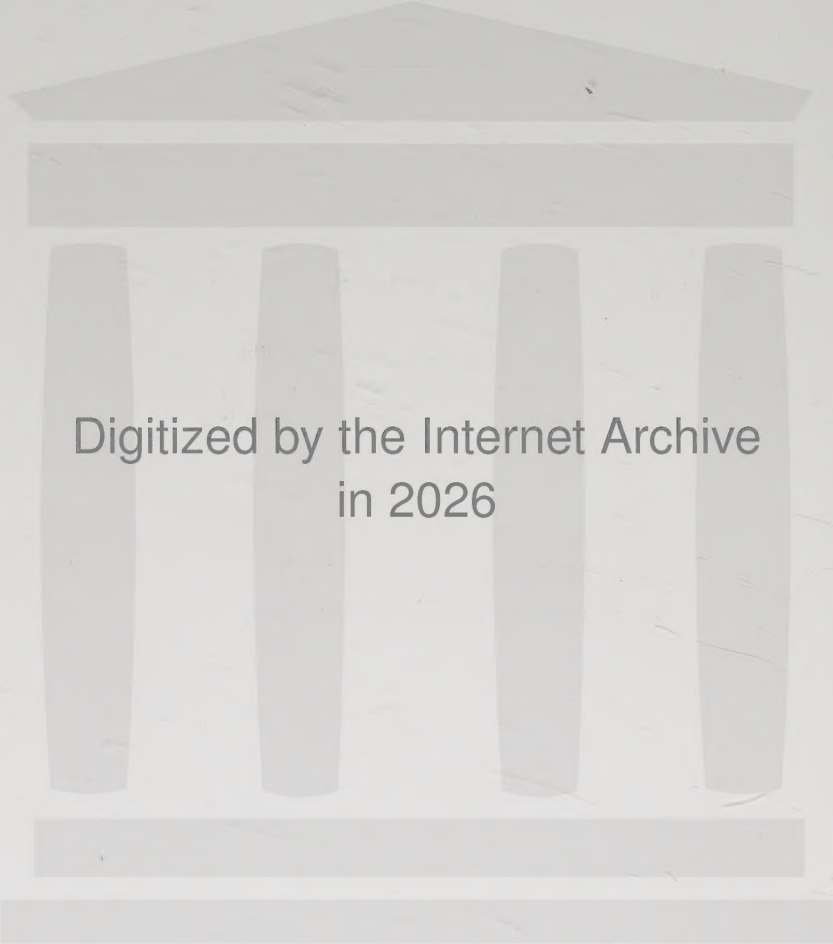
ROGER BRANDT

aus Mulhouse (Frankreich) und Winterthur (ZH)

Basel

Buchdruckerei Birkhäuser AG

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546701_0009

Alloglaucotoxinogenin, Strukturbestimmung

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

ROGER BRANDT

aus Mulhouse (Frankreich) und Winterthur (ZH)

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG
1966

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Proff. Dr. T. REICHSTEIN und Dr. H. ERLLENMEYER.

Basel, den 8. Februar 1966

Prof. Dr. W. HABICHT
Dekan

Herrn ROGER BRANDT wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 8. Februar 1966 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 8. Februar 1966 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Alloglaucotoxigenin, Strukturbestimmung

*Die Cardenolide von Antiaris Toxicaria Lesch,
Identifizierung von «Bogorosid» mit Convallosid sowie Isolierung
und Partialsynthese von Glucoperiplorhamnosid*

Nigrescigenin, Identifizierung mit Sarmentosigenin A

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Organisch-Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Alloglaucotoxinin, Strukturbestimmung

Glykoside und Aglykone, 280. Mitteilung²⁾

Frühere Befunde. Aus den Samen von *Coronilla glauca* L. (*Fabaceae* = *Leguminosae-Papilionatae*) isolierten STOLL *et al.* [2] nach Fermentierung ein Furocumarin (= Psoralen) [3] und vier krist. Cardenolide: Alloglaucotoxinin, Corotoxinin (II), Coroglaucigenin (III) und Glaucorigenin. Corotoxinin und Coroglaucigenin wurden seither, teilweise in Form von Glykosiden, auch in verschiedenen anderen Pflanzen aufgefunden [4 bis 12]³⁾, und ihre Struktur ist entsprechend den Formeln II und III aufgeklärt [5] [8]. Glaucorigenin kommt nur in geringen Mengen in den Samen vor, und unseres Wissens ist über seine Struktur nichts weiteres bekannt. Alloglaucotoxinin stellt ein Hauptgenin dieser Samen dar und wurde bisher nur in *Coronilla glauca* nachgewiesen [2]. Wir berichten hier über die Isolierung⁴⁾ und Struktur dieses Stoffes, die im Einverständnis mit Herrn Dr. J. RENZ, einem seiner Entdecker, durchgeführt wurde. Alloglaucotoxinin besitzt danach die Formel IV eines 15 β -Hydroxycorotoxinins, was sich aus folgenden Resultaten ergibt.

STOLL *et al.* [2] haben für Alloglaucotoxinin die hypothetische Formel I vorgeschlagen, wobei die Konfiguration am Ring A offen gelassen wurde. Sie berichteten über folgende Befunde: Die Bruttoformel $C_{23}H_{32}O_6$ war durch Analysen gut gesichert. Der Stoff lieferte ein krist. Di-O-acetyl-Derivat $C_{27}H_{36}O_8$, aus dem sich mit Hydroxylamin ein krist. Oxim $C_{27}H_{37}O_8N$ und mit CrO_3 eine krist. Säure $C_{27}H_{36}O_9$ bereiten liessen, wodurch die Anwesenheit einer Aldehydgruppe bewiesen war. Bei der Behandlung mit HCl-Methanol entstand ein krist. Methyl-cyclohalbacetal $C_{24}H_{34}O_6$. Ganz gleich verhielt sich Corotoxinin (II). Diese Reaktion ist, wie wir heute wissen, besonders für 19-Aldehyde von 3 β -Hydroxy-5 α -steroiden charakteristisch. Die Anwesenheit eines Butenolidringes war auf Grund der positiven LEGAL-Reaktion

²⁾ 279. Mitteilung: [1].

³⁾ In Samen von *Gomphocarpus fruticosus* (L.) R. BR. als Gofrusid [4a, c] und Frugosid [4b, c]; in Samen von *Strophanthus speciosus* (WARD. & HARV.) REBER (als Glycosid Nr. 764 [5] = Christyosid [5b]); von *Xysmalobium undulatum* R. BR. [10], *Calotropis procera* R. BR. [11] und in Stengeln von *Pergularia extensa* (JACQ.) N. E. BR. [12].

⁴⁾ Siehe Exper. Teil dieser Arbeit.

sowie der Isomerisierbarkeit mit Alkali angenommen worden. Bei der Umlagerung mit Alkali war aber nicht wie bei anderen Cardenoliden die tertiäre HO-Gruppe beteiligt, denn die krist. Iso-Verbindung ($C_{23}H_{32}O_6$) lieferte bei der Acetylierung ein Mono-O-acetyl-Derivat ($C_{25}H_{34}O_7$). Es wurde daher angenommen, dass bei der Bildung der Iso-Verbindung eine der beiden sekundären HO-Gruppen beteiligt war, die sich somit in der Nähe des Lactonringes, also in 12-, 15- oder 16-Stellung, befinden musste. Bei der Prüfung im HATCHER-Test an der Katze zeigte Alloglaucotoxinogenin bis 5 mg/kg keine nachweisbare Wirkung. Dies war einer der Gründe, warum STOLL *et al.* die 17 α -Konfiguration (I) vorschlugen. Es wurde angenommen, dass der Stoff durch eine enzymatische Umlagerung bei der Fermentierung aus einer entsprechenden 17 β -Verbindung entstanden sein könnte.

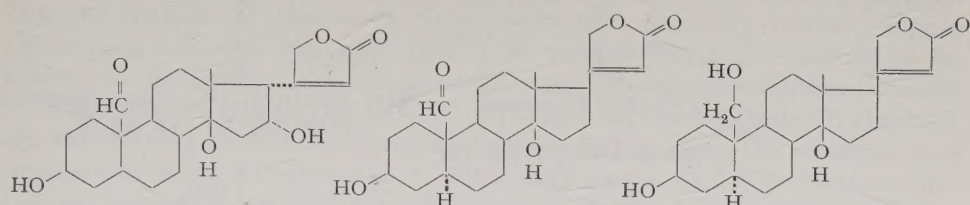
Eigene Untersuchung. Im folgenden wird gezeigt, dass Alloglaucotoxinogenin die Formel IV besitzt. Die Fig. 1 und 12 sowie 2 und 13 zeigen IR.- und Massenspektren von Alloglaucotoxinogenin (IV) und seiner Di-O-acetyl-Verbindung (V), Fig. 7 das Protonenresonanzspektrum von V. Alle diese Spektren sind mit den angegebenen Formeln IV und V gut zu vereinbaren, ohne sie zu beweisen (vgl. auch Kommentar der Spektren unter den Figuren). Das UV.-Spektrum des freien Genins IV in Alkohol zeigt das Maximum des Butenolidringes bei 215,8 nm ($\log \epsilon = 4,23$) und dasjenige der Di-O-acetyl-Verbindung V bei 215 nm ($\log \epsilon = 4,15$). Bei letzterem ist das Maximum im Vergleich zur normalen Lage, z. B. Digitoxigenin 217 nm ($\log \epsilon = 4,21$), wenig gegen kürzere Wellen verschoben. Eine gleiche Verschiebung zeigen 16 β -Acyloxy-cardenolide [11] [12]. Eine 16-Hydroxygruppe verursacht eine geringe Verschiebung gegen längere Wellen⁵⁾. Sie kann für Alloglaucotoxinogenin ausgeschlossen werden, da die Fluorescensreaktion mit H_3PO_4 nach PESEZ negativ war [13]⁶⁾.

Für eine eindeutige Strukturaufklärung haben wir die Aldehydgruppe zur Methylgruppe nach der Methode von HAUPTMANN reduziert [14] [15] (Umsetzung mit Propan-1,3-dithiol und anschließende Entschwefelung mit Ni). Diese Methode ist in der Cardenolidreihe zuerst von SPEISER [16] beim Strophanthidin, dann von TSCHESCHE & PETERSEN [17] beim Adonitoxigenin durchgeführt worden. Sie hat später, besonders in der Ausführungsform nach KATZ [18] (Methanol als Lösungsmittel), auch bei anderen 5 β -Cardenoliden teilweise sehr gute Ausbeuten geliefert, so beim Cannogenin [19], Sarmientosid [20], Antiosigenin [21] und Convallosid [22]. Um jedoch bei Alloglaucotoxinogenin eine Verseifung oder die Bildung eines cyclischen Halbacetals zu vermeiden, haben wir hier von der Verwendung von HCl in Methanol abgesehen. Ein Vorversuch zeigte nämlich, dass unter diesen Bedingungen die Reaktion langsam verläuft und dass zur Hauptsache das Methyl-cyclohalbacetal VI gebildet wird. Die Entstehung dieses Cyclohalbacetals ist bei 5 α -Steroiden mit einer 19-Aldehydgruppe sterisch sehr begünstigt. Diese Stoffe scheinen nicht immer normal zu reagieren; so lässt sich z. B. Corotoxinogenin (II) unter den bei Strophanthidin bewährten Bedingun-

⁵⁾ PITRA & ČEKON [12a] fanden für Strophadogenin (= 16 β -Hydroxy-strophanthidin) λ_{max} 219 nm ($\log \epsilon = 4,3$) in Alkohol. Eine Kontrolle mit Gitoxinogenin auf unserem Apparat gab $\lambda_{max} = 218,5$ nm ($\log \epsilon = 4,17$), mit zwei Präparaten verschiedener Herkunft ausgeführt. BERTHOLD *et al.* [11] fanden für Strophadogenin früher $\lambda_{max} = 216$ nm ($\log \epsilon = 4,11$) in Alkohol, doch war das Präparat nicht völlig rein.

⁶⁾ Diese Reaktion ist bei allen 16 β -Hydroxy-, 16 β -Acetoxy- und 16 β -Anhydro-cardenoliden sehr auffallend.

gen [23] mit dem Reagens T von GIRARD & SANDULESCO nicht umsetzen [24] [25]. Die gesuchte Reaktion gelang jedoch relativ gut bei Verwendung des Di-O-acetyl-alloglaucotoxigenins (V) in abs. CH_2Cl_2 mit ca. 0,3% HCl-Gas, wobei das Mercaptal X sogar in Kristallen isoliert werden konnte. Auf Grund der Analyse scheint es Kristall-



I Hypothetische Formel [2]

 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$

F. 235° [+ 26,9 Me] [2]

II Corotoxigenin

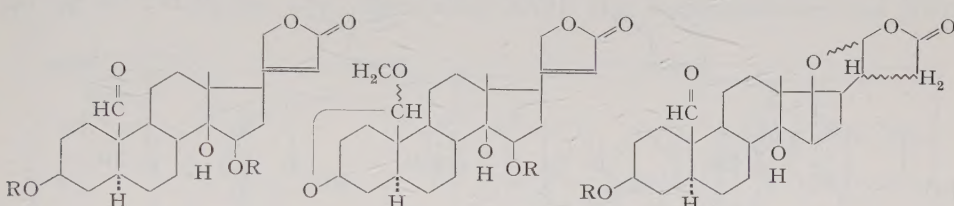
 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$

F. 221° [+ 42,3 Me] [2]

III Coroglaucigenin

 $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$

F. 249° [+ 23,0 Me] [2]



IV (R = H) Alloglaucotoxigenin

 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ F. 223–229°⁷⁾ [+ 26,9 Me] [2]

VI (R = H) Methyl-cyclo-

halbacetal $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$

F. 210° [2]

F. 237–241°⁷⁾

VIII (R = H) Iso-Verbindung

von Alloglaucotoxigenin

 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$

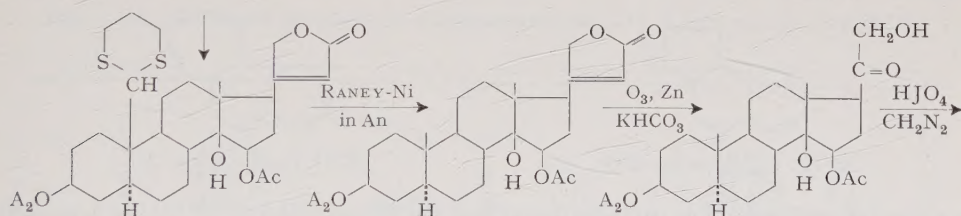
F. 257° [+ 1,2 75-proz.

Diox] [2]

V (R = Ac) Di-O-acetyl-allo-

glaucotoxigenin F. 192°

[– 9 Me] [2]

VII (R = Ac) F. 182–184°⁷⁾IX (R = Ac) $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$ F. 141° [2]X F. 265–269° [– 13,1 Chf]⁷⁾

XI Di-O-acetyl-desoxo-

alloglaucotoxigenin

F. 194–198° [– 40,9 Chf]⁷⁾[– 30 Me]⁸⁾Corron-Effekt: positiv⁸⁾

XII amorph

Corron-Effekt: positiv

a = + 28 in Me⁹⁾

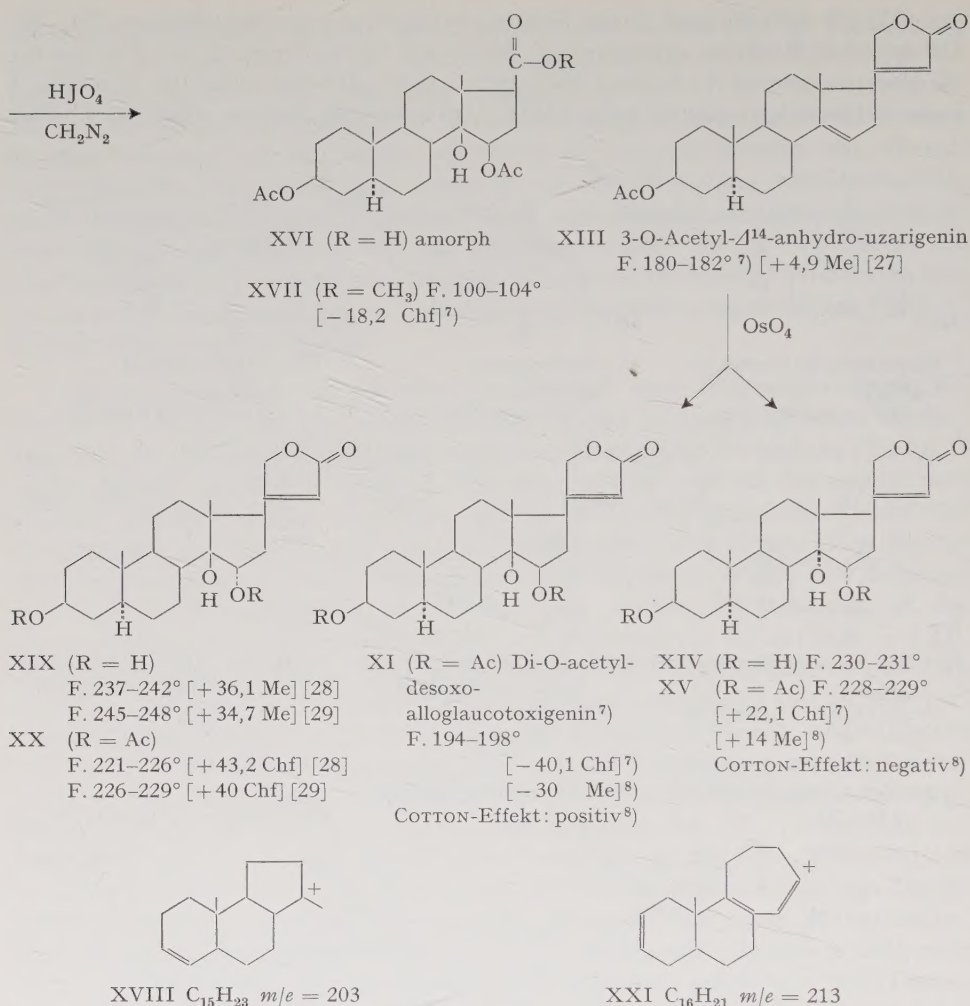
a = 0,01 × Amplitude bei der optischen Rotationsdispersion [26]. Bei XV und XX konnte nur das erste langwelligere Extremum bestimmt werden.

Die Zahlen in [] geben die spez. Drehung für Na-Licht in dem angegebenen Lösungsmittel an (Abkürzungen siehe Exper. Teil).

⁷⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.

⁸⁾ Wir danken Herrn Dr. F. BURKHARDT, Physiklaboratorium der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, für die Ausführung dieser Messungen.

⁹⁾ Wir danken Herrn Prof. H. GÜNTARD, ETH Zürich, und Herrn Dr. K. FREI, SANDOZ AG Basel, für die Ausführung dieser Messung.



wasser fest zu binden. Die partielle Reduktion mit RANEY-Nickel [30] [31] in Aceton¹⁰⁾ unter genau kontrollierten Bedingungen lieferte das gesuchte Desoxo-Derivat XI. Dieses wurde durch eine Chromatographie an SiO₂ nach DUNCAN [32] gereinigt und in Kristallen erhalten, welche sich je nach Lösungsmittel in zwei verschiedenen Modifikationen erhalten ließen. Das UV.-Spektrum in Alkohol zeigte das Maximum des Butenolidringes immer noch bei 215,2 nm (log ϵ = 4,145). Im IR.-Spektrum (Fig. 4) und im NMR.-Spektrum (Fig. 8) war keine Aldehydbande mehr sichtbar. Sehr aufschlussreich war das Massenspektrum (Fig. 14). Es zeigte vor allem eine sehr starke Spitze bei m/e = 203, genau wie Digitoxigenin (vgl. Fig. 2 bei v. ARDENNE *et al.* [33]); sie entspricht nach SPITELLER [34] dem Ion C₁₅H₂₃ XVIII und beweist, dass die Ringe A, B und C in Di-O-acetyl-desoxo-alloglaucotoxigenin (XI) ausser

¹⁰⁾ Über Verwendung von Aceton zur Verhinderung der Hydrierung von Doppelbindungen beim Entschwefeln mit RANEY-Ni vgl. HAUPTMANN [36].

einer Acetoxygruppe keine weiteren Substituenten tragen¹¹⁾. Für den Fall, dass ein normales Steroidgerüst vorliegt, müsste sich die zweite Acetoxygruppe somit im Ring D, in 15-Stellung, befinden. Das NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 8) bestätigt dieses Resultat. Die Lage der beiden Methylsignale stimmte nur dann mit dem nach der ZÜRCHER-Methode [35] berechneten Werte, wenn man die zweite Acetoxygruppe in 15 β -Stellung annimmt (vgl. auch Tab. 1). Es verblieb noch, dies eindeutig zu beweisen und die Konfiguration sicherzustellen. Dazu dienten die folgenden Versuche.

Eine Probe des Desoxo-Derivates XI wurde nach der Ozonmethode [37] abgebaut, die Aufarbeitung geschah unter möglichst milden Bedingungen. Das erhaltene stark reduzierende Ketol XII kristallisierte bisher nicht, es war nach UV.-Spektrum aber frei von Ausgangsmaterial XI und chromatographisch rein. Es zeigte bei der optischen Rotationsdispersion einen stark positiven COTTON-Effekt⁹⁾, was die 17 β -Konfiguration beweist [38]. Abbau mit NaJO₄ lieferte die krist. Ätiansäure XVI und Methylierung mit CH₃N₂ den krist. Methylester XVII. Das Massenspektrum von XVII

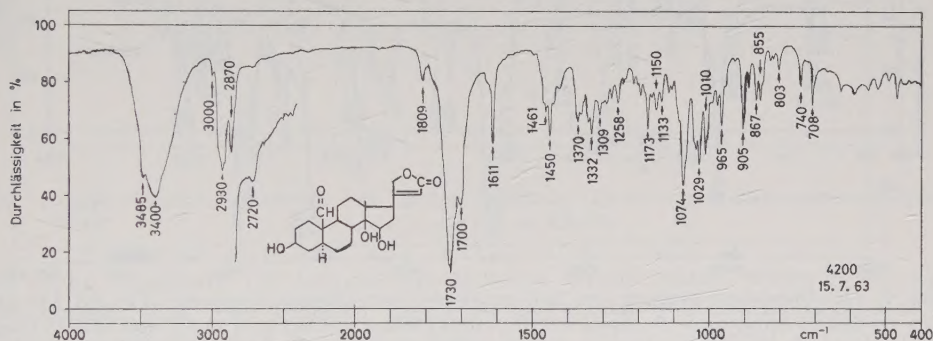


Fig. 1. IR-Absorptionsspektrum von Alloglaucotoxinin (IV), 0,8/3,9 mg fest in KBr¹²⁾

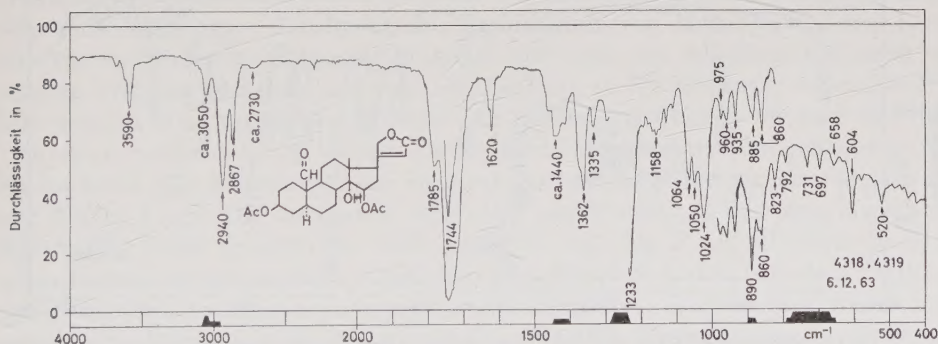


Fig. 2. IR-Absorptionsspektrum von Di-O-acetyl-alloglaucotoxinin (V), 0,06/0,015 M in CH₂Cl₂, $d = 0,2$ mm, und von 1000 cm⁻¹ an 1,3 mg fest in KBr¹²⁾

11) Das Massenspektrum von Uzarigenin (5 α -Digitoxigenin) ist unseres Wissens noch nicht publiziert worden. Es ist aber anzunehmen, dass es ebenfalls eine sehr starke Spitze bei m/e 203 zeigen wird.

12) Aufgenommen von den Herren CH. SENN, W. SCHWAB und K. AEGERTER auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Gitter-Spektrophotometer Modell 125.

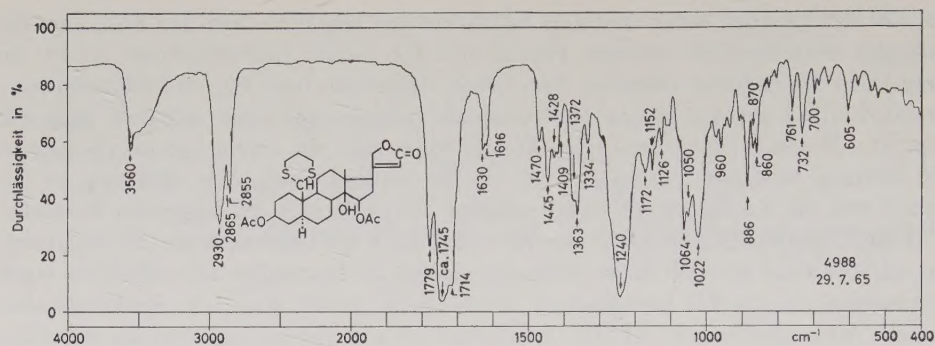


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektrum von Mercaptal X RB 22, 1,4 mg fest in KBr¹²⁾

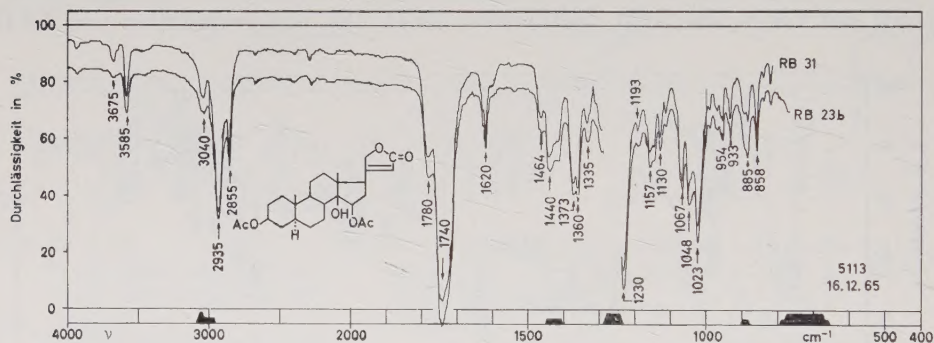


Fig. 4. IR.-Absorptionsspektrum von Di-O-acetyl-19-desoxo-alloglaucotoxigenin (XI) RB 23b und vom synthetisch hergestelltem Präparat RB 31, 0,06 M Lösung in CH_2Cl_2 , $d = 0,2$ mm, RB 23 linear verschoben¹²⁾

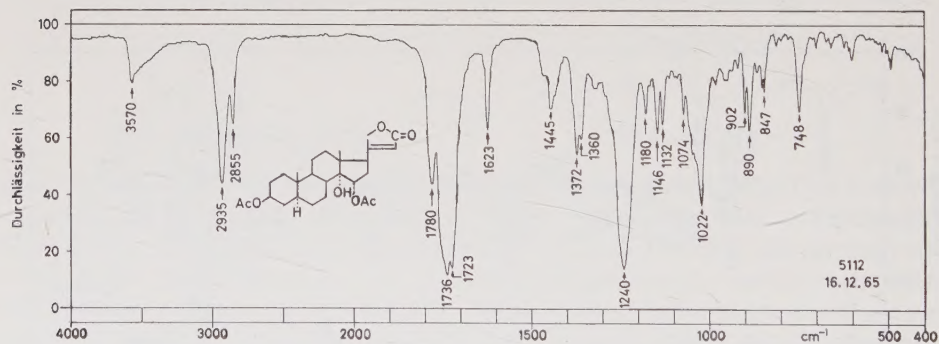


Fig. 5. IR.-Absorptionsspektrum von 3,15-Di-O-acetyl-15 α -hydroxy-14 α -uzarigenin (XV), 0,67 mg fest in KBr¹²⁾

(vgl. Fig. 15) zeigt sehr deutlich eine Spitze bei m/e 364. Wir glauben, dass sie ihre Entstehung der Abspaltung von $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OAc}$ (m/e 86), einem Fragment, das die C-Atome 15–16 umfasst, entspricht. Wenn der früher diskutierte [39] [40], stereo-spezifische Mechanismus auch hier im Spiele ist¹³⁾, würde es beweisen, dass die 14-

¹³⁾ Vgl. auch das Spektrum von 3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester [40].

ständige HO-Gruppe mit der Estergruppe an C-17 auf derselben Seite des Ringsystems angeordnet ist.

Teilsynthese. Struktur XI konnte weiter durch Teilsynthese bewiesen werden. 3-O-Acetyl- Δ^{14} -anhydro-uzarigenin (XIII) wurde mit OsO_4 in Äther umgesetzt. Vorversuche zeigten, dass die Reaktion nach 48 Std. zu ca. 65% erfolgt war (Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie) und zu zwei Isomeren (XI und XIV) führt. Die Reaktion verlief in Pyridin sehr viel rascher, lieferte aber fast nur das 14α , 15α -Isomere (XIV)¹⁴. Die Spaltung des Osmiumesters erfolgte mit H_2S [41]. Da bei dieser Reaktion

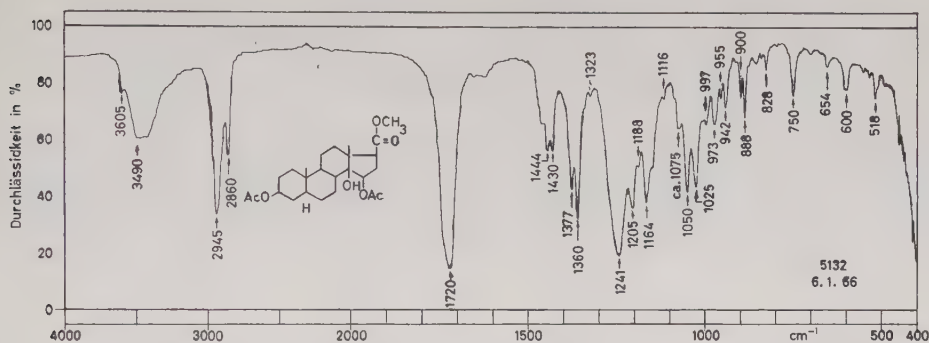


Fig. 6. IR.-Absorptionsspektrum von $3\beta,15\beta$ -Di-acetoxy- 14β -hydroxy- 5α -ätiensäure-methylester (XVII), 0,35 mg fest in KBr¹²⁾

die leicht verseifbare 3-O-Acetylgruppe teilweise verseift wurde, erwies es sich als zweckmässig, das rohe Gemisch zuerst zu acetylieren und anschliessend durch Chromatographie an SiO_2 zu trennen. Neben etwas Ausgangsmaterial XIII konnten die zwei isomeren Ester XI und XV in Kristallen isoliert werden. Die relativen Ausbeuten an den zwei Isomeren betrug ca. 25:75%. Der zu 25% erhaltene 14β , 15β -Ester war nach Misch-Smp., IR.-Spektrum, Farbreaktion mit konz. H_2SO_4 und Laufstrecken in Dünnschichtchromatogrammen mit dem aus Alloglaucotoxigenin bereiteten Präparat identisch und vom 14α , 15α -Derivat XV eindeutig verschieden¹⁵⁾. Von dem als Hauptprodukt erhaltenen 14α , 15α -Isomeren haben wir auch das freie Trihydroxycardenolid XIV isoliert. Da die Hydroxylierung mit OsO_4 immer zu *cis*-Diolen führt [43], kommen für die Struktur der zwei Isomeren nur die Formeln XI und XV in Frage. Die Zuordnung ergab sich weitgehend aus den oben erwähnten Resultaten. Dafür sprechen die NMR.-Spektren (vgl. Fig. 8 und 10) sowie die optischen Rotationsdispersionen⁹⁾. Kürzlich zeigten WEISS & ZIFFER [44], dass Digitoxigenin einen gut messbaren positiven COTTON-Effekt bei relativ langen Wellen aufweist (erstes Extremum bei 256 nm mit $\phi = +4600^\circ$). Neue Messungen von BURKHARDT u. Mitarb. [45] mit anderen Cardenoliden zeigten, dass dieser Effekt in erster Linie von der Konfiguration an C-17 und C-14 abhängt. Der positive COTTON-Effekt

¹⁴⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von SCHÜPBACH & TAMM [42] verläuft die Hydroxylierung von 3-O-Acetyl- Δ^{14} -anhydrodigitoxigenin mit OsO_4 in Pyridin ganz ähnlich. Wir danken Herrn Prof. CH. TAMM auch hier bestens für diese Angabe, die uns sehr nützlich war.

¹⁵⁾ Es mag hervorgehoben werden, dass der 14α , 15α -Ester im UV.-Spektrum das Maximum des Butenolidrings in normaler Lage zeigt, nämlich bei 217 nm ($\log \epsilon = 4,18$).

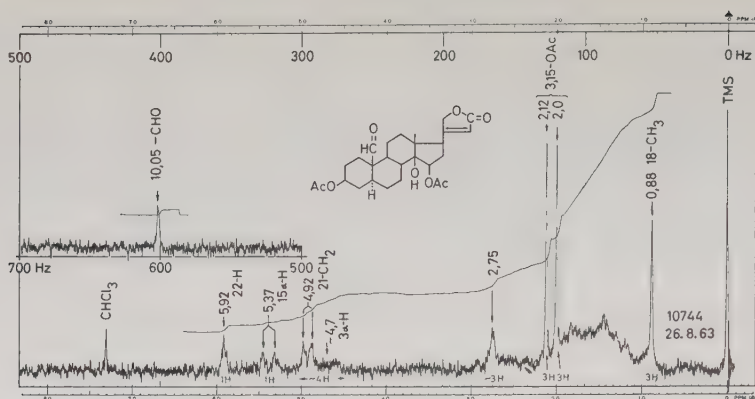


Fig. 7. Protonenresonanzspektrum von Di-O-acetyl-alloglaucotoxigenin (V) RB 21 $C_{27}H_{36}O_8$ (488,5), Smp. 162–164°, 0,14 M in 0,4 ml $CDCl_3$ ¹⁶⁾. Versuchsweise Zuordnung (vgl. auch Tabelle 1): Das Signal bei 2,75 ppm (3 H) könnte teilweise durch Überlagerung eines 16-H mit dem Proton der freien HO-Gruppe entstanden sein. Da jedoch nach Zugabe von D_2O keine Änderung eintritt, muss die 14-OH-Gruppe stark verbrückt sein.

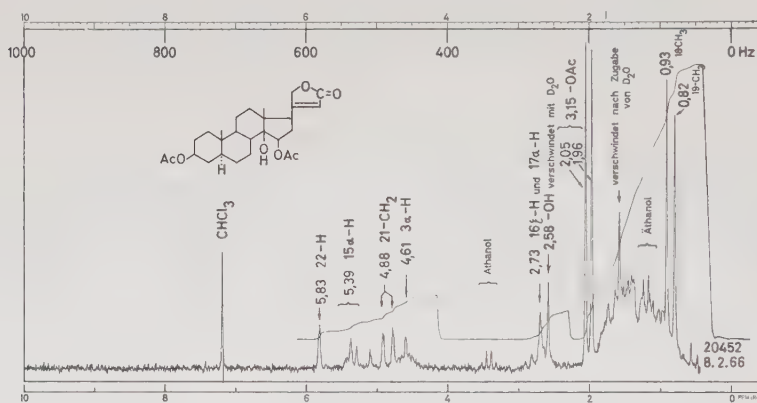


Fig. 8. Protonenresonanzspektrum von Di-O-acetyl-desoxo-alloglaucotoxigenin (XI) RB 23 $C_{27}H_{33}O_7$ (474), Smp. 177–188°, in $CDCl_3$ ²¹⁾

beim Ketol XII und der ebenfalls positive Wert beim Di-O-acetyl-desoxo-alloglaucotoxigenin zeigen, dass der letztgenannte Stoff an C-14 und an C-17 β -Konfiguration besitzen muss, dass ihm danach die Struktur XI zukommt.

In Tabelle 1 sind die deutbaren Signale der NMR.-Spektren von V, VII, XI, XV, XX²⁰⁾, α und β ¹⁷⁾ zusammengestellt. Zum Vergleich die Lage der Methylsignale be-

¹⁶⁾ Wir danken auch hier Herrn Dr. R. ZÜRCHER, CIBA AKTIENGESellschaft Basel, bestens für die Aufnahme und Interpretation dieses Spektrums. Für das Spektrum 7 diente ein VARIAN-Spektrograph, Modell A-60, bei 60 MHz und ca. 35°. Die Spektren 8 und 11 wurden bei einer Resonanzfrequenz von 100 MHz auf einem VARIAN-Spektrographen aufgenommen. Als interne Bezugssubstanz diente Tetramethylsilan (TMS), das zugleich Nullpunkt der ppm-Skala ist. Weitere Angaben siehe ZÜRCHER [35] [57].

¹⁷⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von SCHÜPBACH & TAMM [42]. α = Di-O-acetyl-15- α -hydroxy-14 α -digitoxigenin, β = Di-O-acetyl-15 β -hydroxy-digitoxigenin.

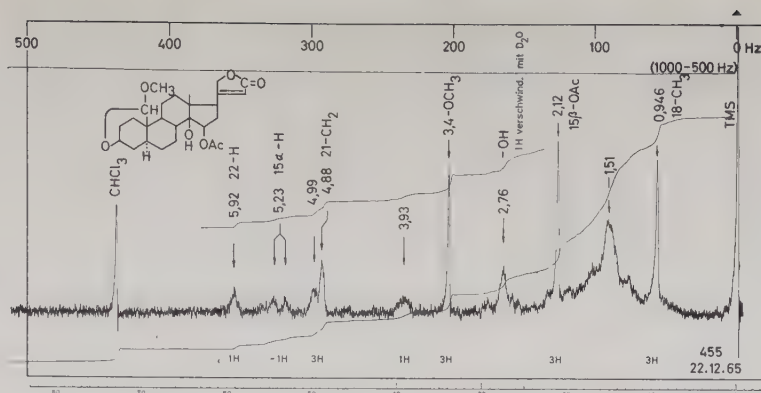


Fig. 9. Protonenresonanzspektrum von Mono-O-acetyl-alloglaucotoxinin-methyl-cyclohalbacetal (VII) $\text{RB } 34 \text{ C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (460), Smp. 182–184°, in CDCl_3 ¹⁸). Versuchsweise Zuordnung (vgl. auch Tabelle 1): Bei 2,76 ppm die aufeinanderfallenden Signale der 16-H- und 14-OH-Gruppen. Dieses Signal verändert sich nach Zugabe von D_2O . Starke Bande der (19-OCH₃)-Gruppe bei 3,4 ppm und des 19-H bei 3,93. Das 3α-H erscheint vermutlich bei 4,99 ppm.

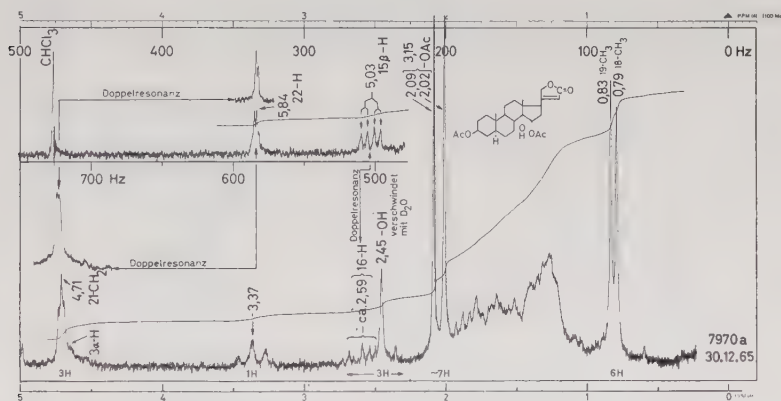


Fig. 10. Protonenresonanzspektrum von 3,15-Di-O-acetyl-15α-hydroxy-14α-uzarigenin (XV) $\text{RB } 32 \text{ C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (474), Smp. 228–229°, in CDCl_3 ¹⁹). Durch Doppelresonanz (Einstahlung bei 15-H bei 5,03 ppm) ergeben sich Änderungen im Spektrum bei ca. 2,6 ppm. Demnach müssen sich in diesem Gebiete die Signale von einem oder von beiden C-16-Protonen befinden. Wie weiter aus Fig. 10 ersichtlich wird, ist das H-22 erwartungsgemäss mit den C-21-Protonen gekoppelt, da bei Einstreuen bei 4,71 ppm das H-22-Signal zu einem Dublett (durch H-17 aufgespalten) vereinfacht wird. Das Bild des Signals bei 3,37 ppm (Triplet mit 10 Hz Aufspaltung) entspricht dem 17α-Proton; jedoch tritt das Signal bei erstaunlich tiefem Feld auf. Diese Verschiebung könnte aber durch die 14α-Hydroxy- und die 14α-Acetoxy-Gruppe verursacht worden sein.

¹⁸) Aufgenommen von Herrn K. AEGERTER, Spektallabor unseres Institutes, mit einem VARIAN-Spektrograph, Modell A-60 bei 60 MHz und 37°.

¹⁹) Wir danken Herrn Dr. G. ENGLERT, Physiklabor F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, auch hier bestens für die Aufnahme dieses Spektrums, das auf einem VARIAN-100 MHz-Spektrometer, Modell HA 100, aufgenommen wurde. Nullpunkt = Tetramethylsilan.

Tabelle 1. *Protonenresonanzspektren*. Lage der Signale in δ -Werten in CDCl_3

Stoff	Lage der Signale für: (* = genau gemessene Werte)								Lage der Methylsignale ber. nach ZÜRCHER[35]	
	C-18	C-19	=CH	$-\text{CH}_2\text{O}-$	3-H	15-H	3,15-OAc	16-H	C-18	C-19
V	0,88		5,92	4,92	4,7	5,37	2,12/2,0	2,75		
VII	0,946		5,92	4,88	4,99	5,23	2,12			
XI	0,93*	0,82*	5,83	4,88	4,61	5,39	2,05/1,96	2,73	0,935 ²¹⁾	0,82 ²¹⁾
XV	0,790*	0,830*	5,84	4,71	4,6	5,03	2,09/2,02	2,59	0,82	0,84
XX	0,903*	0,939*	5,881*	4,804*	5,056*	5,132*	2,085/2,049			
$\alpha^{17)}$	0,79*	0,97*							0,82	0,98
$\beta^{17)}$	0,94*	0,96*							0,94 ²¹⁾	0,96 ²¹⁾

rechnet nach ZÜRCHER [35]. Über das Spektrum XX haben TORI & AONA [46] kürzlich berichtet.

Es mag hervorgehoben werden, dass sowohl Alloglaucotoxigenin (IV) wie 15 α -Hydroxy-14 α -uzarigenin (XIV) trotz ihrer *cis*-ständigen benachbarten HO-Gruppen bei der Tüpfelprobe mit NaJO_4 -Benzidin nach MOWERY [47] nicht nur auf Papier, sondern auch auf der SiO_2 -Platte *keine* positive Reaktion zeigten²²⁾. Hingegen geben beide Stoffe (IV und XIV) bei der Tüpfelprobe mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in abs. Benzol nach BUCHANAN [48] auf SiO_2 eine eindeutig positive Reaktion. Ganz gleich verhielt sich

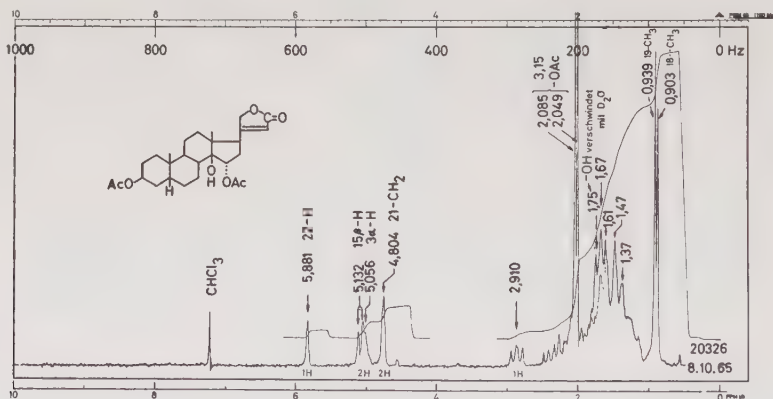


Fig. 11. *Protonenresonanzspektrum* von Di-O-acetyl-15-hydroxy-digitoxigenin (XX) $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (474), Smp. 226–230°, 0,10M in $\text{CDCl}_3^{16)}$. Versuchsweise Zuordnung (vgl. Tabelle 1): Punktiert das Kurvenstück nach Zugabe von D_2O .

²⁰⁾ Wir danken Herrn Dr. D. SATOH, Shionogi Research Laboratory, Shionogi, Osaka (Japan), auch hier bestens für die Überlassung dieses Präparates.

²¹⁾ Der Beitrag der 15-OAc-Gruppe, +0,06 ppm für das 18-Methylsignal, wurde aus den Werten von SCHÜPBACH ermittelt und bei Substanz XI eingesetzt.

²²⁾ Die Reaktion ist bei der Ausführung auf SiO_2 empfindlicher als auf Papier. Möglicherweise wird bei mehrstündiger Einwirkung von NaJO_4 in Methanol ein Angriff erfolgen. Auch *Sarcostin* [52] gibt bei der Tüpfelprobe mit NaJO_4 -Benzidin keine nachweisbare Reaktion (anderslautende, frühere Angaben haben sich als unrichtig erwiesen). Bei der Einwirkung in Lösung erfolgt jedoch Abbau, der nach ca. 12 Std. beendet ist [53].

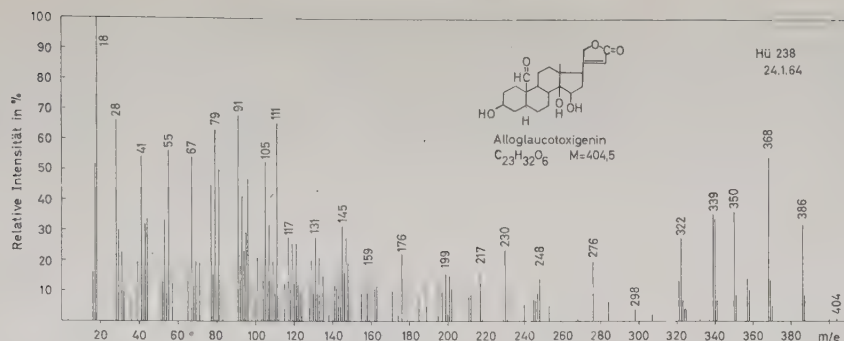


Fig. 12. Massenspektrum von Alloglaucotoxinin (IV), Smp. 221–222°²³). $C_{23}H_{32}O_6$ ($M = 404$). Versuchsweise Zuordnung: 386 = $M-H_2O$, 368 = $M-2H_2O$, 358 = $M-H_2O-CO(28)$, 357 = $M-H_2O-HCO(29)$, 350 = $M-3H_2O$ (Ms ber. 332,9; gef. 333), 340 = $M-2H_2O-CO(28)$, 339 = $M-2H_2O-HCO(29)$, 322 = $350-CO$, 321 = $350-HCO$, 276 = $C_{17}H_{24}O_3^+$, 248 = $276-CO(28)$, 230 = $276-CO-H_2O$, 217 = $C_{15}H_{21}O^+$, 199 = $217-H_2O$.

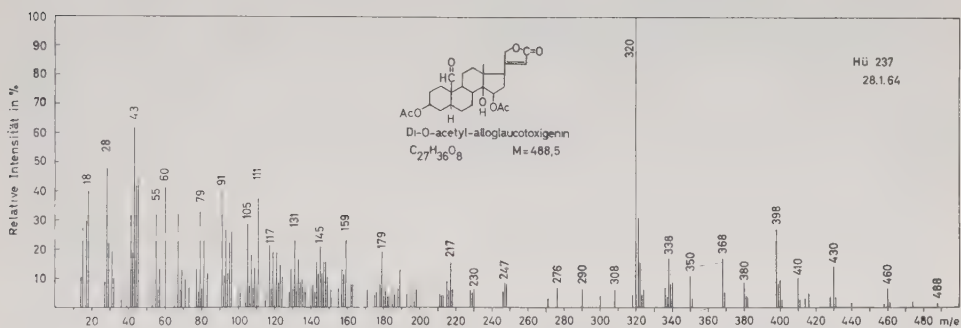


Fig. 13. Massenspektrum von Di-O-acetyl-alloglaucotoxinin (V), Smp. 162–164°²³). $C_{27}H_{36}O_8$ ($M = 488$). Versuchsweise Zuordnung: 460 = $M-CO(28)$, 458 = $M-CH_2O(30)$, 428 = $M-CH_3COOH(60)$, 410 = $428-H_2O$, 400 = $460-60$, 398 = $458-60$, 380 = $398-H_2O$ (Ms ber. 362,8; gef. 363), 368 = $M-2 \times 60$, 350 = $368-H_2O$, 340 = $400-60$, 338 = $398-CH_3COOH(60)$ (Ms ber. 287,0; gef. 288,5), 322 = $340-H_2O$, 320 = $350-CH_2O(30)$ und $380-CH_3COOH(60)$ (Ms ber. 269,5; gef. 269,5). Nicht zuzuordnen: 430.

die 14 β ,15 α -Dihydroxyverbindung XIX, was aber wegen der *trans*-ständigen HO-Gruppen zu erwarten war [49].

Biologische Wirkung. Nach STOLL *et al.* zeigte Alloglaucotoxinin im HATCHER-Test an der Katze bis zu 5 mg/kg keine nachweisbare Wirkung. Für die jetzt bewiesene Struktur ist dies auffallend. Herr Dr. CHEN hatte die Freundlichkeit, unser Präparat nochmals bei intravenöser Infusion an der anästhesierten Katze zu prüfen (Methode vgl. [50]). Er schrieb uns wie folgt: 'Alloglaucotoxinin was tested on two cats. Cat no. 1 died with 3.570 mg/kg; EKG changes were typical. Cat no. 2 showed definite EKG changes including P-R prolongation, A-V block and nodal rhythm; there was not enough material to cause death. Conclusion: Alloglaucotoxinin is active in

²³) Aufgenommen von Herrn Dr. H. HÜRZELER, Physiklabor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, mit einem ATLAS-Massenspektrometer Modell CH 4, Elektronen-Energie 70 eV, Elektronenstrom 35 μ Amp. Wir danken Herrn Dr. H. HÜRZELER auch hier bestens für die Aufnahme dieser Spektren.

large doses²⁴). Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, dass nach kürzlich publizierten Befunden von IMAI *et al.* [51] das 15 α -Hydroxy-digitoxigenin (XIX) sich im Herz-Lungen-Präparat am Hund bis 1 mg und am Froschherz bis zur Konzentration von 10⁻⁵ als völlig unwirksam erwies. Die Hydroxygruppe in 15-Stellung scheint somit, unabhängig von ihrer räumlichen Stellung, die Wirksamkeit eines Cardenolids sehr stark herabzusetzen.

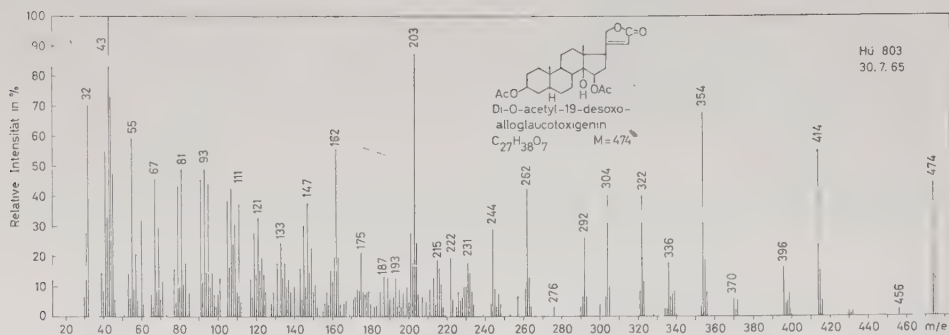


Fig. 14. Massenspektrum von Di-O-acetyl-19-desoxo-alloglaucotoxigenin (XI), Smp. 182–187°²³. C₂₇H₃₈O₇ (M = 474). Versuchswise Zuordnung: 456 = M-H₂O, 414 = M-CH₃COOH(60) (Ms ber. 361,5; gef. 362), 396 = 414-H₂O, 370 = 414-CO₂(44) aus Butenolidring, 354 = 414-CH₃COOH(60) (Ms ber. 303; gef. 303), 336 = 354-H₂O und 396-CH₃COOH, 292 = 336-CO₂(44), 203 = C₁₅H₂₃ XVIII (vgl. Theoret. Teil).

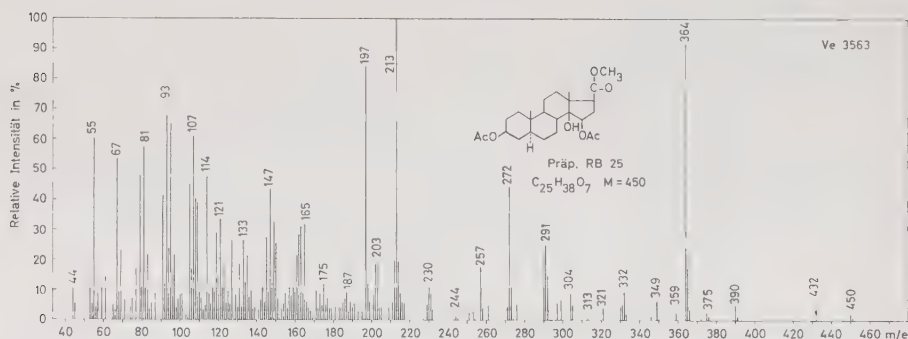


Fig. 15. Massenspektrum von 3 β ,15 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-5 α -ätiensäure-methylester (XVII), *amorph*²⁵. C₂₅H₃₈O₇ (M = 450). Versuchswise Zuordnung: 432 = M-H₂O, 390 = M-CH₃COOH(60), 375 = 390-15, 364 = M-86 aus dem Bruchstück CH₃COOCHCH₂ durch Spaltung der (C-14)-(C-15)- und (C-16)-(C-17)-Bindung (siehe Theoret. Teil), 349 = 364-CH₃(15), 332 = 364-CH₃OH(32) (Ms ber. 303; gef. 303), 304 = 364-CH₃COOH (Ms ber. 254; gef. 254), 272 = 304-CH₃OH (Ms ber. 243; gef. 243) oder 232-CH₃COOH, 257 = 272-CH₃ (Ms ber. 242,5; gef. 243), 231 = 272-CHCO (41), 230 = 272-CH₂CO(42), 213 = C₁₆H₂₁ (XXI) (?) aus 230-HO-, 203 = C₁₅H₂₃ (XVIII), 197 = C₁₅H₁₇.

²⁴) Wir danken Herrn Prof. K. K. CHEN, Indiana University, Medical Center, Indianapolis (USA), auch hier bestens für seine Mühe und die Überlassung seiner Resultate.

²⁵) Das Präparat hat erst später kristallisiert. – Aufgenommen von Herrn Dr. W. VETTER, Physikalabor der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, mit einem AEI-Massenspektrometer MS 9, Elektronen-Energie 12 eV. Wir danken auch hier Herrn Dr. VETTER für die Aufnahme dieses Spektrums bestens.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben. — Es wurden folgende *Abkürzungen* benützt: Ae = Diäthyläther, Ac₂O = Essigsäureanhydrid, An = Aceton, Alk = Äthanol, Be = Benzol, Bu = *n*-Butanol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, Dchr = Dünnschichtchromatographie oder Dünnschichtchromatogramm, Diox = Dioxan, Ee = Essigester, Fmd = Formamid, Fr = Fraktion, Me = Methanol, MeCl₂ = Methylenchlorid, Mek = Methyläthylketon, MeFmd = Methylformamid, ML = eingedampfte Mutterlauge, Pe = Petroläther, Pchr = Papierchromatogramm, iPr = Isopropanol, Py = Pyridin, Thf = Tetrahydrofuran, To = Toluol, W = Wasser.

Die Schmelzpunkte wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis $200^\circ \pm 2^\circ$, darüber $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,01 Torr und 60–80° getrocknet. Für die Spektren wurden sie, wenn nichts anderes angegeben ist, bis zur Gewichtskonstanz bei ca. 740 Torr und 20° über CaCl₂ getrocknet. Zur Adsorptionschromatographie wurde Kieselgel MERCK, Korngrösse 0,05–0,2 mm, zur Dünnschichtchromatographie Kieselgel G MERCK verwendet. Sichtbarmachung der Substanzflecke durch Besprühen mit 20-proz. *p*-Toluolsulfonsäure-Lösung in Alk oder 20-proz. SbCl₃-Lösung und Erwärmen auf 110°. Präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel H MERCK, mit ca. 0,03% Fluoreszenzindikator P₂ (= 3,5-Dihydroxy-8,10-disulfonsäures-Na, vgl. TSCHESCHE [55]). Papierchromatographie auf WHATMAN Nr. 1, Ausführung absteigend nach früheren Angaben [23] [54]. Sichtbarmachung mit KEDDE-Reagens [56]. NaJO₄-Benzidin-Test [47], Pb(OAc)₄-Test [48], PESEZ-Test [13], Farbreaktion mit konz. H₂SO₄ [58]. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Einengen im Vakuum, Versetzen mit Wasser, Ausschütteln mit angegebenem Lösungsmittel, evtl. Waschen der Auszüge mit 2N HCl, 2N Na₂CO₃ und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum.

2. Extraktion und Vortrennung. — 953 g Samen von *Coronilla glauca*²⁶⁾ wurden in einer Schlägmühle (3-mm-Sieb) gemahlen und 8mal mit je 1 l Pe bei 40° extrahiert. Das so entfettete Samenpulver wurde mit 3,3 l Wasser angeteigt und, nach Zusatz von 15 ml Toluol – zur Verhinderung von Schimmelbildung –, unter CO₂ 3 Tage im Dunkeln stehengelassen, um die in den Samen enthaltenen Glucosidasen einwirken zu lassen²⁷⁾. Der Samenbrei wurde darauf 8mal mit je 2 l 95-proz. Alk bei 40° extrahiert. Der letzte Extrakt war nach dem Eindampfen KEDDE-negativ und wurde weggeworfen. Die übrigen Extrakte wurden im Vakuum zusammen auf 1 konzentriert und 7mal mit 750 ml Chf und 7mal mit 750 ml Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Die Chf- und Chf-Alk-Extrakte wurden mit Wasser, 2N Na₂CO₃ und halbgesättigter Na₂SO₄-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Wir erhielten so 28,5 g Chf-Extrakt und 8,3 g Chf-Alk-Extrakt.

Tabelle 2. Chromatographie von 28,5 g Chf-Extrakt an 150 g Al₂O₃

Fr-Nr.	Elutionsmittel 500 ml/Fr	mg	Eindampfrückstand Flecke im Pchr	weitere Verarbeitung
1– 4	Be-Chf-(75:25)	12965	–	verworfen
5– 7	Be-Chf-(1:1)	912	–	verworfen
8– 9	Be-Chf-(1:4)	799	A	krist. Corotoxinogenin
10–13	Be-Chf-(1:4)	667	A, (B), (C)	nicht weiter verarbeitet
14–16	Chf	170	A, B, C, D, E	nicht weiter verarbeitet
17	Chf-Mc-(99:1)	54	(A), (B), (D), E	nicht weiter verarbeitet
18–19	Chf-Me-(99:1)	654	E	krist. Alloglaucoxinogenin
20–24	Chf-Me-(19:1)	259	E, F, G, H, I	nicht weiter verarbeitet
25–30	Chf-Me-(9:1) bis -(1:1)	857	–	nicht weiter verarbeitet
Summe		17217		

²⁶⁾ Wir danken den Herren Prof. A. STOLL und Dr. J. RENZ auch hier bestens für die Überlassung dieser Samen, die in der Nähe von Lissabon im November 1961 gesammelt und von Prof. PEREIRA sofort geschickt wurden.

²⁷⁾ Vorproben zeigten, dass die Fermentierung bereits nach 24 Std. zu Ende ist.

3. Präparative Trennung des Chf-Extraktes. – 28,5 g Chf-Extrakt wurden an 150 g Al_2O_3 (WOELM, neutral, Aktivität 3) chromatographiert. Die mit Be-Chf-(75:25) und Be-Chf-(1:1) eluierten Anteile waren KEDDE-negativ und wurden weggeworfen. Mit Be-Chf-(1:4) wurde vor allem Corotoxigenin und mit Chf-Me-(99:1) Alloglaucotoxigenin eluiert (vgl. Tabelle 2). Durch Kristallisation aus Me konnten insgesamt 594 mg reines Alloglaucotoxigenin und 84 mg Cyclohalbacetal VI erhalten werden.

4. Alloglaucotoxigenin (IV) (Präp. RB 20). – Smp. 221–222° Me, 223–229° Me/Ae; Farb-reaktion mit konz. H_2SO_4 vgl. Tabelle 3. IR.-Absorptionsspektrum zeigt eine scharfe Aldehydbande bei 2720 cm^{-1} , vgl. Fig. 1; UV.-Absorptionsspektrum in Alk²⁸⁾: λ_{max} = 215,8 nm ($\log \epsilon$ = 4,23) und 308 nm ($\log \epsilon$ = 1,50); Massenspektrum vgl. Fig. 12. Biologischer Test s. theoret. Teil. NaJO_4 -Benzidin-Test: negativ; $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -Test: positiv; PESEZ-Test mit H_3PO_4 : negativ.

4.1. Di-O-acetyl-alloglaucotoxigenin (V) (Präp. RB 21). 300 mg Alloglaucotoxigenin (IV) wurden in 7 ml abs. Py und 3,5 ml Ac_2O gelöst und 20 Std. bei 36° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit MeCl_2 lieferte 333 mg weissen Schaum, der nach Dchr – Fließmittel Ee-Cy-(4:1) – fast rein war. Kristallisation aus Chf/Ae ergab 302 mg farblose Plättchen, Smp. 162–164°. IR.-Spektren (fest in KBr und in CH_2Cl_2) vgl. Fig. 2; Massenspektrum vgl. Fig. 13; NMR.-Spektrum vgl. Fig. 8. Trocknung zur Analyse 5 Std. bei 80° über P_2O_5 im Hochvakuum.

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_8$ (488,5) Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 68,08 H 8,34%

4.2. Mercaptal X (Präp. RB 22). – a) In abs. Me + 0,5% HCl-Gas. 5 mg Di-O-acetyl-alloglaucotoxigenin V wurden in 1 ml Me, das 0,5% HCl enthielt, gelöst und mit 0,7 ml Propan-1,3-dithiol vermischt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 24 Std. mit Hilfe der Dchr – Fließmittel Ee – untersucht. Das Ausgangsmaterial war verschwunden, dafür hatten sich Anhydroprodukte, Verseifungsprodukte und die Methyl-cyclohalbacetale VI und VII gebildet (vgl. auch 4.6 und 4.7).

b) In MeCl_2 + 0,3% HCl-Gas. 10 mg Acetat V wurden in 1 ml MeCl_2 , das 0,3% HCl enthielt, gelöst und mit 0,7 ml Propan-1,3-dithiol versetzt. Der Reaktionsverlauf wurde in Zeitabständen durch Dchr kontrolliert – Fließmittel Ee-Cy-(4:1) –. Nach 4 Tagen enthielt das Reaktionsgemisch ca. 65% Mercaptal X und 30% Ausgangsmaterial. Die Reaktionslösung wurde danach im Vakuum bei 20° eingengt, 4mal mit MeCl_2 versetzt, erneut eingengt und die jetzt neutral reagierende Lösung im Vakuum eingedampft. Das restliche Propan-1,3-dithiol wurde im Hochvakuum bei 0,01 Torr entfernt. Als Rückstand blieben 9 mg weisser Schaum, der durch präparative Dchr (siehe Allgemeine Angaben) im Fließmittel Ee-Cy-(4:1) aufgetrennt wurde. Die vorderste Fraktion enthielt 6 mg reines Mercaptal X, welches aus MeCl_2 -Cy 4 mg farblose Plättchen, Smp. 264–269° (Zers.), gab (Beginn der Zersetzung schon bei 257°). HgCl_2 -Test: negativ, LASSEIGNE-Test auf S mit 0,5 mg Substanz: positiv. In zwei weiteren Ansätzen wurden 84 mg und 199 mg Acetat umgesetzt, gleich wie oben aufgearbeitet und gaben 93 bzw. 243 mg Rohprodukt. Aus Ee-Cy-(3:1) kristallisierten 211 mg Mercaptal. Eine Probe davon lieferte nach zweimaliger Umkristallisation aus MeCl_2 /Cy dünne farblose Plättchen vom Smp. 265–269° (Zers.), Beginn der Zersetzung 257° [α]_D²⁴ = $-13,1^\circ \pm 2^\circ$ in Chf. IR.-Spektrum fest in KBr vgl. Fig. 3; UV.-Spektrum in Alk²⁸⁾: λ_{max} = 214 nm ($\log \epsilon$ = 4,13). Mikroanalyse²⁹⁾:

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{S}_2$ (578,7) Ber. C 62,30 H 7,30 S 11,10% Gef. C 58,22 H 6,98 S 10,01%
mit 2 Mol H_2O (614,8) Ber. C 58,50 H 7,50 S 10,04%

Es konnten aus der ML nach chromatographischer Trennung an 100 g Kieselgel nach DUNCAN im System Ee-Cy-(2:1) 104 mg Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden, die erneut eingesetzt wurden. So konnten weitere 80 mg Mercaptal X erhalten werden.

4.3. Di-O-acetyl-desoxo-alloglaucotoxigenin (XI) (Präp. RB 23) aus Mercaptal X. – a) 11 mg Mercaptal X wurden in 1 ml An gelöst und nach Zugabe von 1 Spatelspitze (ca. 150 mg) RANEY-Ni (von FLUKA) 1 Std. geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde über Kieselgur (Celite) filtriert, der Katalysator mehrmals mit An und Chf nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Als Rückstand wurden 8,5 mg weisser Schaum erhalten, der, wie Dchr – Fließmittel Ee-Cy-(4:1) – und Pchr

²⁸⁾ Aufgenommen von den Herren CH. SENN und K. AEGERTER auf einem BECKMAN-Spektrophotometer Modell DK 2.

²⁹⁾ Wir danken Herrn Dr. A. DIRSCHERL, Analytisches Labor, F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, auch hier bestens für die Ausführung dieser Analyse.

– Fließmittel Be-Cy-(2:1)/MeFmd – zeigten, noch fast ausschliesslich aus Ausgangsmaterial bestand.

b) 4 Proben von je 2 mg Mercaptal X wurden in 0,4 ml An gelöst und nach Zugabe von ca. 30 mg RANEY-Ni geschüttelt. Die Proben wurden nach 4, 8, 16 und 24 Std. wie bei a) aufgearbeitet und im Pchr untersucht. Nach 8 Std. hatten sich ca. 90% Reduktionsprodukt gebildet, nach 24 Std. traten bereits unerwünschte Nebenreaktionen auf.

c) In drei Ansätzen wurden 56 mg, 80 mg und 126 mg Mercaptal X in 4,6 bzw. 8 ml An gelöst und mit der 15fachen Menge RANEY-Ni reduziert. Nach 11 Std. wurden die Lösungen filtriert, eingedampft und die Rückstände zusammen an 100 g SiO₂ nach DUNCAN [32] im System Ee-Cy-(2:1) chromatographiert. Fr 1–17 enthielten 47 mg Ausgangsmaterial, Fr 19–23 151 mg reine Substanz XI und Fr 24–50 27 mg verschiedene Abbauprodukte. Aus Fr 19–23 kristallisierten aus Alk 139 mg feine Nadeln vom Smp. 177–188°. Die Umkristallisation aus An/Pe lieferte feine farblose Plättchen vom Smp. 194–198°, $[\alpha]_D^{25} = -40,9^\circ \pm 2^\circ$ in Chf. IR.-Spektrum in CH₂Cl₂ vgl. Fig. 4. UV.-Spektrum in Alk²⁸⁾: $\lambda_{max} = 215,2$ nm ($\log \epsilon = 4,145$). Massenspektrum vgl. Fig. 14; NMR.-Spektrum vgl. Fig. 8. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄ vgl. Tabelle 3; PESEZ-Test mit H₃PO₄: negativ. Zur Analyse wurde 5 Std. im Hochvakuum bei 80° über P₂O₅ getrocknet.

C₂₇H₃₈O₇ (474) Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 68,08 H 8,34%

4.4. *Ketol XII (Präp. RB 24)*. In einer Lösung von 20 mg Di-O-acetyl-desoxo-alloglaucotoxinin (XI) in 3 ml Ee wurde bei –80° 10 Min. lang O₃ eingeleitet (ca. 150 ml/Min. O₂ mit 4–5% O₃). Die intensiv blaue Lösung wurde noch 30 Min. bei –80° stehengelassen, wobei sie ihre Farbe behielt und KJ-Stärkepapier färbte. Darauf wurde sie mit wenigen Tropfen Wasser und Eisessig versetzt und nach Zugabe von 4 Spatelspitzen Zn-Pulver 5 Min. geschüttelt. Die nun mit KJ-Stärkepapier negativ reagierende Lösung wurde unter CO₂-Strom bei 25° eingeeengt, neutral gestellt, mit W versetzt und mit MeCl₂ mehrmals ausgeschüttelt. Der MeCl₂-Extrakt enthielt 19,5 mg weissen, stark reduzierenden Schaum, der nach Dchr – Fließmittel Ee-Cy-(3:1) – aus praktisch reinem Glyoxylsäureester bestand. Reduktionsprobe mit Silberdiammin stark positiv. Die gesamte Menge wurde in wenig Me gelöst und mit einer frisch zubereiteten wässrigen Lösung von 10 mg KHCO₃ versetzt. Die trüb gewordene Lösung wurde mit W und Me verdünnt bis, sie klar geworden war, und 9 Std. zur vollständigen Hydrolyse stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 2N HCl neutral gestellt, stark eingeeengt und mit MeCl₂ wie üblich aufgearbeitet. Der Extrakt enthielt 16 mg Ketol XII, welches eine positive Reduktionsprobe mit Silberdiammin zeigte und im Dchr rein war. Im UV.-Spektrum war die Absorptionsbande des Butenolidringes bei 215 nm völlig verschwunden. Optische Rotationsdispersion in Me: 303 nm $[\alpha] = +1275^\circ$ (Max.), 267 nm $[\alpha] = -1530^\circ$ (Min.)⁹⁾.

4.5. *Säure-methylester XVII (Präp. RB 25)*. 16 mg Ketol XII wurden in Me gelöst, mit 2,5 ml einer 10-proz. Lösung von HJO₄-KJO₄-(1:1) versetzt, der entstandene Niederschlag mit Me aufgelöst und 9 Std. stehengelassen. Die Lösung wurde dann mit verd. H₂SO₄ angesäuert (kongorot), das Me im Vakuum entfernt und die wässrige Phase mit Chf-Ae-(2:1) ausgeschüttelt und mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen. Der Eindampfrückstand, ein gelbes Öl, zeigte im Dchr (Fließmittel Ee) 3 Flecke mit ähnlicher Laufstrecke wie das Acetat XI. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden angesäuert und mit Chf-Ae-(2:1) wie üblich aufgearbeitet. Als Eindampfrückstand wurden 13,5 mg *Säure XVI* erhalten, die in Me-Ae-(1:1) gelöst und bei 0° mit einer Lösung von CH₂N₂ in Ae versetzt wurde. Das gelb gefärbte Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft. Es zeigte im Dchr – Fließmittel Be-An-(85:15) – neben dem Ester XVII in Spuren zwei unpolare Substanzen. Dieses Gemisch wurde durch präparative Dchr (vgl. Allgemeine Angaben) getrennt und 11 mg reiner *Säure-methylester XVII* gewonnen, der aus Ae/Pe nach längerer Zeit kristallisierte. Umkristallisieren aus Ae/Pe gab 6 mg durchsichtige Prismen vom Smp. 100–104°; $[\alpha]_D^{20} = -18,2^\circ$ in Chf³⁰⁾. Massenspektrum vgl. Fig. 15.

4.6. *Alloglaucotoxinin-methyl-cyclohalbacetal (VI) (Präp. RB 23) aus ML von Alloglaucotoxinin*. Bei der Kristallisation von unreinem Alloglaucotoxinin wurden als Nebenprodukt 146 mg einer etwas unpolaren Substanz erhalten. Mehrmalige Umkristallisation aus Me/Ae lieferte 84 mg reines Methyl-cyclohalbacetal VI, farblose Prismen vom Smp. 237–241°.

³⁰⁾ Wir danken auch hier Fräulein Dr. R. REUBKE, CIBA AKTIENGESellschaft, Basel, bestens für die Ausführung dieser Messung.

4 mg Alloglaucotoxinogenin wurden zum Vergleich in 0,3 ml Me, welches 0,5% HCl-Gas enthielt, gelöst und 24 Std. bei 20° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 3,5 mg weisser Schaum erhalten, der nach Dchr – Fließmittel Ee-iPr-(5:1) und Chf-Me-(4:1) – praktisch rein und identisch war mit dem Methyl-cyclohalbacetal XI und mit einem beim Thioketalabbau von Alloglaucotoxinogenin erhaltenen Nebenprodukt (vgl. 4.2. a)).

4.7. *Mono-O-acetyl-alloglaucotoxinogenin-methyl-cyclohalbacetal (VII) (Präp. RB 34)*. 40 mg Substanz VI wurden in 1 ml Py und 0,4 ml Ac₂O während 19 Std. bei 36° acetyliert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 44 mg Rohprodukt, das aus Chf-Me 30 mg Monoacetat VII gab. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Chf/Ae wurden 26 mg durchsichtige Nadeln vom Smp. 182–184° erhalten. Im NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 9) sind neben dem 18-Methyl-Signal (0,946 ppm) eine Acetoxygruppe (2,12 ppm) und eine Methoxygruppe (3,4 ppm) zu sehen, was mit der Struktur VII in Einklang steht. Ferner erwies sich das Monoacetat VII im Dchr als identisch mit einem beim Thioketalabbau von Alloglaucotoxinogenin erhaltenen Nebenprodukt (vgl. 4.2. a)).

Tabelle 3. *Farbreaktion mit konz. H₂SO₄ [58]*

Substanz	Zeit in Minuten		5'	15'	30'	60'	120'	24 Std.
	0	1'						
IV	blass-gelb	orange	rot-orange	rot-orange	rot-braun	braun	braun-gelb	farblos
VI	farblos	blass-bräunlich	blass-bräunlich	blass-gelb	citron	gold-gelb	braun-gelb	rosa
XI	gelb	gelb	gelb	gelb	gold-gelb	gräulich-gelb	grau	blass-grau
XV	farblos	farblos	farblos	hell-gelb	blass-gelb	gelb	grau	blass-grau
XX	leuchtend citron	citron	citron	gold-gelb	gold-gelb	gold-gelb	orange	gelb-braun
XVII	hell-gelb	orange-gelb	orange	rot	braun	braun	braun	braun-grün

5. Partialsynthese von Di-O-acetyl-desoxo-alloglaucotoxinogenin (XI). – 5.1. *3-O-Acetyl-Δ¹⁴-anhydro-uzarigenin (XIII) (Präp. RB 26) aus 3-O-Acetyl-uzarigenin*. 170 mg 3-O-Acetyl-uzarigenin, Smp. 262–266°, wurden in 1,5 ml abs. Py gelöst und tropfenweise mit 0,2 ml SOCl₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 Std. bei 22° stehengelassen, dann mit Eis und Wasser versetzt und mit Chf-Ae-(1:1) wie üblich aufgearbeitet. Aus Me kristallisierten 153 mg reines 3-O-Acetyl-anhydro-uzarigenin (XIII) in langen durchsichtigen Nadeln, Smp. 180–182°. Dieses Material war identisch mit einem Präparat von TSCHESCHE [27].

5.2. *Hydroxylierung von 3-O-Acetyl-Δ¹⁴-anhydro-uzarigenin (XIII) mit OsO₄*. – a) *Vorversuch in Ae*: 20 mg XIII wurden nacheinander 2 Std., 20 Std. und 48 Std. mit OsO₄ oxydiert und jeweils, wie unter c) beschrieben ist, aufgearbeitet. Nach 2 Std. hatte noch keine Reaktion stattgefunden und das gesamte Ausgangsmaterial wurde zurückgewonnen. Nach 20 Std. hatten sich 20–30% Glykol gebildet, nach 48 Std. wurden noch 11 mg einer glasartigen Substanz erhalten, die sich nach Reacetylierung in Py und Ac₂O als ein Gemisch aus ca. 10% Ausgangsmaterial, 35% β-Glykol (RB 31) und 55% α-Glykol (RB 32) erwies. Die Produkte wurden jeweils dünnschichtchromatographisch im System Ee-Cy-(2:1) untersucht und die Ausbeuten nach der Intensität der erhaltenen Flecke geschätzt. Das β-Glykol war in der Dchr identisch mit Di-O-acetyl-desoxo-alloglaucotoxinogenin (XI).

³¹⁾ Die verschiedenen Substanzen erschienen im UV.-Licht dunkel auf hell fluoreszierendem Hintergrund. Sie konnten praktisch ohne Verlust mit dem Trägermaterial von der Platte gelöst und dann mit Chf-Me-(99:1) vom Kieselgel eluiert werden. Die Eluate wurden jeweils noch mit verd. Soda und Wasser gewaschen, um letzte Spuren von Kieselgel zu entfernen.

b) *Vorversuch in Py*: Zu einer Lösung von 13 mg XIII in 0,5 ml Py wurde eine Lösung von 12 mg OsO_4 in 0,4 ml Ae getropft und das Reaktionsgemisch 2 Std. bei 22° stengelassen. In die mit 2 ml Me verdünnte Lösung wurde während ca. 10 Min. H_2S eingeleitet. Der entstandene Niederschlag wurde 2 Std. stengelassen und erst dann abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt, wie üblich mit Chf aufgearbeitet und lieferte 16 mg eines bräunlichen Schaumes, der, wie die Dchr zeigte, zur Hauptsache aus dem *Monoacetat von Ester XIV* bestand, neben ca. 10% des isomeren Esters und 10% Ausgangsmaterial.

c) *Hauptansatz*. Zu einer Lösung von 100 mg 3-O-Acetyl-anhydro-uzarigenin (XIII) in ca. 25 ml abs. Ae wurde eine Lösung von 75 mg OsO_4 in ca. 2 ml abs. Ae während 5 Min. getropft und das Reaktionsgemisch 36 Std. bei 22° stengelassen. In die mit Me verdünnte Lösung wurde während 10 Min. H_2S eingeleitet. Der entstandene Niederschlag setzte sich langsam ab und liess sich nach 2 Std. mühelos abfiltrieren: Das Filtrat lieferte 102 mg eines gelblichen Schaumes, der durch präparative Dchr³¹) – Fließmittel Ee-Cy-(2:1) – aufgetrennt wurde. Aus der vordersten Fr wurden 30 mg Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Fr 2 lieferte 6 mg Δ^{14} -Anhydro-uzarigenin (RB 27), Smp. 251–255° (Zers.). Aus Fr 3 wurden 57,5 mg eines Gemisches aus den Monoacetaten der Ester XI (R = H) und XIV (Substanzen RB 28–29) isoliert. NaJO_4 -Benzidin-Test: negativ. Pb(OAc)-Test: positiv. Fr 4 lieferte 7 mg eines Gemisches aus den Trihydroxy-Verbindungen XI (R = H) und XIV.

Fr 3 wurde in 1 ml Py und 0,5 ml Ac_2O bei 18° 20 Std. acetyliert. Die übliche Aufarbeitung mit Chf gab 46 mg weissen Schaum, welcher durch präparative Dchr³¹) – Fließmittel Ee-Cy-(1:1), 2mal Front – aufgetrennt wurde. Es konnten 40 mg *Ester XV* (RB 32) und 14,5 mg *Ester XI* (R = Ac) (RB 31) isoliert werden.

Fr 4 wurde durch präparative Dchr³¹) – Fließmittel Ee-Cy-iPr-(60:30:10) – aufgetrennt und gab 4 mg der *Trihydroxyverbindung XIV* (RB 30), welche aus Chf/Ae in 2,5 mg feinen Nadeln vom Smp. 230° kristallisierte.

5.3. 3,15-Di-O-acetyl-15 α -hydroxy-14 α -uzarigenin (XV) (Präp. RB 23). Smp. 228–229° Chf/Ae; $[\alpha]_D^{25} + 22,1^\circ \pm 2^\circ$ in Chf. $[\alpha]_D + 14^\circ \pm 5^\circ$ in Me^8). Trocknung zur Analyse 12 Std. bei 80° über P_2O_5 im Hochvakuum.

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (474) Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 68,60 H 7,87%

IR.-Spektrum fest in KBr vgl. Fig. 5; UV.-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\text{max}} = 217$ nm ($\log \epsilon = 4,175$); NMR.-Spektrum vgl. Fig. 10. Optische Rotationsdispersion in Me^8): 256–259 nm $[\alpha]^{25} = -470^\circ$ (Min.), 290 nm $[\alpha] = 0^\circ$, 340 nm $[\alpha] = 45$ (Max.), 400 nm $[\alpha] = +37^{32)}$. H_2SO_4 -Farbreaktion vgl. Tabelle 3.

5.4. 3,15-Di-O-acetyl-15 β -hydroxy-uzarigenin (XI, R = Ac) (Präp. RB 31). Doppel-Smp. 172–179°/198–200° Chf/Ae; Misch-Smp. mit Di-O-acetyl-desoxo-alloglaucotoxigenin (XI) RB 23, welches frisch aus Chf/Ae kristallisiert worden war, ohne Depression. $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ \pm 5^\circ$ in Me^8). IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 vgl. Fig. 4. Optische Rotationsdispersion in Me^8): 256–254 nm $[\alpha]^{25} = +300^\circ$ (Max.); 276 nm $[\alpha] = 0^\circ$; 314–307 nm $[\alpha] = -106^\circ$ (Min.); 400 nm $[\alpha] = -70^\circ$ ³²⁾. Nach Misch-Smp., Farbreaktion mit konz. H_2SO_4 , IR.-Spektrum und Vergleich im Dchr sind Substanzen RB 23 und RB 31 identisch.

Die C, H-Analysen wurden von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor des Institutes ausgeführt.

Der eine von uns (R. B.) möchte auch hier dem STIPENDIENFONDS ZUR UNTERSTÜTZUNG VON DOKTORANDEN AUF DEM GEBIETE DER CHEMIE für ein Stipendium bestens danken. Ferner danken wir dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für einen Beitrag an die Kosten.

SUMMARY

The structure of alloglaucotoxigenin is shown to be that of 3 β ,14 β ,15 β -tri-hydroxy-19-oxo-5 α -carda-20:22-enolide (IV) in the following way: The 19-oxo group could be eliminated by reduction of the corresponding mercaptal. The structure of the resulting 3 β ,14 β ,15 β -trihydroxy-5 α -carda-20:22-enolide, obtained in the

³²⁾ Fehlergrenze: 700–290 nm: $[\alpha] = \pm 5^\circ$, 290–280 nm: $[\alpha] = \pm 25^\circ$, 270–250 nm: $[\alpha] = \pm 50^\circ$.

acetylated form, was established through degradation and through partial synthesis by treatment of Δ^{14} -anhydro-uzarigenin (XIII) with osmium tetroxide. The isomeric $3\beta, 14\alpha, 15\alpha$ -trihydroxy-cardenolide was also formed in large quantities. The substance XI showed in its optical rotatory dispersion curve a positive, and substance XIV a negative COTTON effect.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. H. SAUER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **49**, 1655 (1966).
- [2] A. STOLL, A. PEREIRA & J. RENZ, *Helv.* **32**, 293 (1949).
- [3] A. STOLL, A. PEREIRA & J. RENZ, *Helv.* **33**, 1637 (1950).
- [4] a) M. KELLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **32**, 1607 (1949); b) A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 429 (1952); c) *idem*, *Helv.* **35**, 1073 (1952).
- [5] a) J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **33**, 666 (1950); b) O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 370 (1953).
- [6] O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 673, 730 (1952).
- [7] J. H. RUSSEL, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **44**, 1293, 1315 (1961).
- [8] R. R. URSCHELER & CH. TAMM, *Helv.* **38**, 865 (1955).
- [9] S. RAJAGOPALAN, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1809 (1955).
- [10] O. P. MITTAL, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 907 (1962).
- [11] R. BERTHOLD, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 1634 (1965).
- [12] ST. HOFFMANN, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **49** (im Druck).
- [12a] J. PITRA & K. ČEKON, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **26**, 1551 (1961).
- [13] A. PETIT, M. PESEZ, P. BELLET & G. AMIARD, *Bull. Soc. chim. France* [5] **17**, 288 (1950).
- [14] H. HAUPTMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 562 (1947).
- [15] J. C. SCHEEHAN, R. A. CODERRE & P. A. CRUICKSHANK, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 6231 (1953).
- [16] P. SPEISER, *Helv.* **32**, 1368 (1949).
- [17] R. TSCHESCHE & R. PETERSEN, *Chem. Ber.* **86**, 574 (1953).
- [18] A. KATZ, *Helv.* **41**, 1399 (1958).
- [19] T. GOLAB, CH. TRABERT, HERB. JÄGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 2418 (1959).
- [20] B. FECHTIG, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1448 (1959).
- [21] C. JUSLÉN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 2285 (1962).
- [22] R. BRANDT, H. KAUFMANN & T. REICHSTEIN, *Helv.* **49** (im Druck).
- [23] O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 521 (1951).
- [24] O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 730 (1952), Fussnote auf S. 735.
- [25] A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 1073 (1952).
- [26] C. DJERASSI, "Optical Rotatory Dispersion, Application to Organic Chemistry" (McGraw-Hill Book Co., New York 1960); W. KLYNE, *Advances in org. Chemistry* **7**, 239 (1960); R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4013 (1961); A. MOSCOWITZ, K. MISLOW, M. A. W. GLASS & C. DJERASSI, *ibid.* **84**, 1945 (1962); C. DJERASSI & W. KLYNE, *J. chem. Soc.* **1962**, 4929.
- [27] R. TSCHESCHE, *Z. physiol. Chem.* **222**, 50 (1933); R. TSCHESCHE & K. BOHLE, *Verh. dtsh. chem. Ges.* **68**, 2252 (1935).
- [28] M. OKADA & M. HASANUMA, *Yakugaku Zasshi* **85**, 822 (1965); vgl. *Proc. 82nd annu. Meet. Pharmac. Soc. Japan* **1962**, 219.
- [29] H. ISHII, T. TOZOYO & D. SATOH, *Chem. pharmac. Bull.* **11**, 576 (1963).
- [30] G. R. PETTIT & F. E. v. TAMELEN, *Org. Reactions* **12**, 356 (1962).
- [31] J. FISHMAN, M. TORIGOE & H. GUZIK, *J. org. Chemistry* **28**, 1443 (1963).
- [32] G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* **8**, 37 (1962).
- [33] M. v. ARDENNE, R. TÜMLER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **47**, 1032 (1964).
- [34] G. SPITELLER, *Z. analyt. Chem.* **197**, 1 (1963).
- [35] R. F. ZÜRCHER, *Helv.* **46**, 2054 (1963).
- [36] H. HAUPTMANN & W. F. WALTER, *Chem. Reviews* **62**, 347 (1962).

- [37] K. MEYER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **30**, 1508 (1947); vgl. auch J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **47**, 711 (1964).
- [38] K. M. WELLMAN & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 60 (1965).
- [39] R. TSCHESCHE, P. WELZEL & H. W. FEHLHABER, *Tetrahedron* **21**, 1797 (1965).
- [40] U. EPPENBERGER, W. VETTER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **49**, 1505 (1966).
- [41] R. TSCHESCHE, W. FREYTAG & G. SNATZKE, *Chem. Ber.* **92**, 3053 (1959).
- [42] M. SCHÜPBACH, Diss. Basel 1965, sowie spätere Publikationen.
- [43] R. CRIEGEE *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* **550**, 99-133 (1942).
- [44] U. WEISS & H. ZIFFER, *J. org. Chemistry* **28**, 1248 (1963).
- [45] F. BURKHARDT *et al.*, in Vorbereitung.
- [46] K. TORI & K. AONO, *Annu. Rep. Shinogi Res. Lab.* **15**, 130 (1965).
- [47] J. A. CIFONELLI & F. SMITH, *Analyt. Chemistry* **26**, 1132 (1954); H. T. GORDON, W. THORNBURG & L. N. WERUM, *ibid.* **28**, 849 (1956); D. F. MOWERY, *ibid.* **29**, 1560 (1957).
- [48] J. G. BUCHANAN, C. A. DEKKER & A. G. LONG, *J. chem. Soc.* **1950**, 3162.
- [49] A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv.*, **45**, 943 (1962).
- [50] K. K. CHEN & F. G. HENDERSON, *Arch. int. Pharmacodyn. Therap.* **140**, 8 (1962), und frühere Lit. daselbst.
- [51] S. IMAI, H. MURASE, M. KATORI, M. OKADA & T. SHIGEI, *Jap. J. Pharmacol.* **15**, 62 (1964).
- [52] K. A. JAEGGI, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **46**, 694 (1963).
- [53] L. SAWLEWICZ, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* (in Vorbereitung).
- [54] H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 357 (1953); F. KAISER, *Chem. Ber.* **88**, 556 (1955); B. FECHTIG, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **43**, 1570 (1960).
- [55] R. TSCHESCHE, *J. Chromatogr.* **12**, 342 (1963).
- [56] D. L. KEDDE, Diss. Leiden 1946; *Pharmac. Weekbl.* **82**, 741 (1947).
- [57] R. F. ZÜRCHER, *Helv.* **44**, 1380 (1961).
- [58] J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 883 (1948).
-

Curriculum vitae

Als Sohn des Dr. ing. Philippe Brandt und seiner Ehefrau, Marie-Andrée, geb. Clottu, wurde ich, ROGER DANIEL BRANDT, am 9. Juni 1936 in Mulhouse, Frankreich, geboren.

Im Oktober 1940 zog ich nach Basel und besuchte von 1943–1947 die Freie Evangelische Schule. Von 1947 an besuchte ich das Humanistische Gymnasium Basel, welches ich nach bestandenem Abiturrexamen im März 1956 verliess.

Von April 1956 bis im Frühjahr 1958 habe ich meinen Militärdienst in der französischen Armee geleistet.

Im Mai 1958 begann ich das Chemiestudium an der Universität Basel. Nach dem dritten und sechsten Semester legte ich die zwei Vordiplome mit den Pflichtfächern Mathematik, Physik und den Wahlfächern Zoologie und Botanik ab. Im neunten Semester arbeitete ich bei der Firma Durand-Huguenin AG, Basel, in der farbenchemischen Forschung. Im November 1962 bestand ich die Diplomprüfung in den Fächern anorganische, organische und physikalische Chemie erfolgreich.

Die Dissertation begann ich unter der Leitung von Prof. Dr. ing. T. Reichstein im Januar 1963 und schloss sie im Januar 1966 ab.

Im Verlauf meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika folgender Dozenten: P. Bearth, E. von Beckerath, E. Bonjour, P. Buchner, M. Brenner, H. Dahn, P. Diehl, H. Erlenmeyer, S. Fallab, E. Flückiger, Th. Freyvogel, J. Gantner, M. Geiger-Huber, C. Grob, F. Grün, P. Huber, K. Jaspers, L. Jenny, W. Kuhn, H. Labhart, A. Marxer, H. Nüesch, A. Portmann, B. Prijs, T. Reichstein, H. Reinhardt, E. Salin, Ch. Tamm, E. Wenk, R. Wizinger.

